

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

III. Nöroşirürji Kliniği
Başhekim: Doç.Dr. Medaim Yanık
Klinik Şefi:Op.Dr. Halil Toplamaoğlu

**GLİOBLASTOMA MULTİFORME VE BENİGN
MENİNGİOM OLGULARINDA TÜMÖR DOKUSUNDA
ÖLÇÜLEN ÇİNKO,DEMİR VE KADMİYUM
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. H. Utku ADİLAY

İSTANBUL 2006

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince gerek tıbbi gerekse hayata dair eşsiz bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, başta ilk klinik şefim Sayın Op. Dr. Zeki Oral'a (emeklilik hayatında da huzur dileği ile),

Bir cerrah ve hekim olarak bizlere örnek olduğu kadar, bilimsel ve sosyal topluluklarda saygın bir yeri olan; asistanlığım süresince desteğini benden esirgemeyen sayın hocam Op.Dr.Halil Toplamaoğlu'na,

Bilgi ve becerilerinden faydalandığım, I. Klinik şefi Sayın Doç. Dr. Murat Taşkın'a, II.Klinik şefi Prof.Dr. Hidayet Akdemir'e, her konuda bana destek olan II. Klinik Şef Muavini Sayın Op. Dr. Semih Bilgiç'e, Klinik başasistan ve uzmanları; Sayın Op. Dr. Bülent Karakaya'ya, Sayın Op. Dr. Bülent Timur Demirgil'e, Sayın Op. Dr. Ümit Kepoğlu'na, Sayın Op. Dr. Müslüm Güneş'e, Sayın Op. Dr. Ali Kemal Güler'e,

Tez konusunun belirlenmesi ve gerçekleşmesi sırasında yardım ve desteğini esirgemeyen, cerrahi nosyon kazanmamda büyük katkıları olan tez danışmanım Sayın Op. Dr. Bülent Timur Demirgil'e,

Nöroloji rotasyonum sırasında yanında çalıştığım II. Nöroloji Klinik Şefi Doç.Dr. Sevim Baybaş'a, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım I.Nöroloji Klinik Şefi Baki Arpacı ile III. Nöroloji Klinik Şefi Doç.Dr. Dursun Kırbaş'a,

Bu tezin gerçekleştirilmesi sırasında,büyük yardım ve desteğini gördüğüm İstanbul Üniversitesi Fen fakültesi Biyoloji A.B.D öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Tulay Engizek'e, Biyolog Saim Ergenç'e, Araş. Gör. Murat Belivermiş'e,

Bir çatı altında aynı zaman dilimini paylaştığım ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin tüm hemşire, sekreter ve görevlilerine,

Beni yetiştiren ve hekimlik mesleğini seçmeme vesile olan sevgili annem ve babama,

Desteklerini hep hissettiğim sevgili kayınpederim ve kayınvalidem'e

Ve,

Herzaman olduğu gibi tezim sırasında da hep desteğini bulduğum sevgili eşim Zeynep'e,

Tezin kaleme döküldüğü aşamadaki tüm engellemelerine karşılık, neşe kaynağım oğlum Nurettin Ömer'e

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.

İÇİNDEKİLER

<i>Giriş ve Amaç</i>	<i>1</i>
<i>Genel bilgiler</i>	
<i>Beyin tümörleri sınıflandırması</i>	<i>2-7</i>
<i>Epidemiyoloji</i>	<i>7-9</i>
<i>Astrositer tümörler</i>	<i>9-18</i>
<i>Meningiomalar</i>	<i>18-28</i>
<i>Eser Elementler</i>	<i>28-36</i>
<i>Materyal ve Metod</i>	<i>36-37</i>
<i>Bulgular</i>	<i>37-41</i>
<i>Tartışma ve Sonuç</i>	<i>41-46</i>
<i>Özet</i>	<i>46-48</i>
<i>Kaynaklar</i>	<i>48-53</i>

GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri, tüm hastalıklar içinde en dramatik prognozu olanlardan birini oluşturmaktadır. Çocukluk çağının en sık rastlanan ikinci malignitesini olup, erişkinlerde primer beyin tümörleri en sık rastlanılan altıncı malignite olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde tüm kansere bağlı ölümlerin ise % 2'si primer beyin tümörlerinden kaynaklanmaktadır.

Eser elementler biyolojik aktivatör veya inhibitör sistemleri etkileyerek, protein ve diğer elementlerle birlikte bağlanma bölgeleri için yarışarak, membran geçirgenliğini etkileyerek veya diğer mekanizmalar yoluyla biyolojik sistemlerde rol oynamaktadır.

Son zamanlarda birçok araştırmacı eser elementlerin malign hastalıklardaki biyolojik önemi ve bu elementlerin konsantrasyonlarının malign hastalıkların prognozu, hücre büyüme hızı, anaerob glikoliz ve tümör dokusundaki nükleik asit konsantrasyonu ile ilişkisi üzerinde çalışmaktadır. Litaratürde beyin tümörlü hastaların serebrospinal sıvı örneklerindeki eser element düzeylerinin ölçümüne yönelik çalışmalar olmasına karşın tümöral dokuda incelenen eser element sayısı ve eser element düzeylerinin ölçümüne yönelik çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışma santral sinir sisteminin benign ve malign tümörlerinden alınan doku örneklerinde demir, çinko ve kadmiyum düzeylerinin ölçülmesi suretiyle benign ve malign beyin tümörlerinde söz konusu elementlerin karşılaştırılması ve anlamlı bir farklılık ya da benzerliğin olup olmadığının araştırılması amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

BEYİN TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRILMASI

Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. Günümüzde hemen hemen tamamen sınıflama patolojiye dayanmaktadır.

Beyin tümörlerinin bugünkü sınıflamanın temelini Virchow atmıştır. 1860'da beynin hücrelerarası matriksi olarak nörogliaı tariflemiştir. Yine Virchow tarafından tümörlerin makroskobik ve mikroskobik özellikleri arasında bağlantı kurulmasını sağlamış ve “*glioma*” tarifini de ilk kez yapmıştır.

Bailey ve Cushing 1926 yılında gliomaların bir sınıflamasını yaptılar (1). Ancak sınıflama karmaşıklığı dolayısı ile geniş bir kabul görmedi. Yirminci yüzyılın ortasında Kernohan yeni ve basit bir sınıflama geliştirdi (2). Daha önce tanımlanmış olan karmaşık histogenetik sınıflama basit 5 glial tümör kategorisine indirildi. Astrositoma, ependimoma, nöroastrositoma, medulloblastoma ve oligodendroglioma. Ancak daha önemlisi, glial tümörleri 4 evre şeklinde kendi içinde gruplandırma sistemini geliştirdi. Bu sistem artan anaplaziyi göstermekte idi. Ancak evre I ve II arasında, evre III ve IV arasında bir benzerlik olmasına karşılık, bu iki grup arasında belirgin bir biyolojik davranış farkı mevcut değildi. Bu nedenler ile Ringertz 1950'de 3 evre'li bir sistem ortaya koydu (3). 1993 de WHO (World Health Organisation) tümörlerin

sınıflandırmasını yayınlamış ve evre I-IV arasında tümörler benign'den malign'e doğru sınıflanmıştır (4). Bu sınıflama histopatolojik özellikler kadar yaşam süresi verilerine de dayanmakta idi. Bugün için en sık kullanılan sistem ise 2000 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan 1993'deki WHO sınıflandırmasıdır (tablo 1) (5).

Tablo 1: WHO santral sinir sistemi tümörleri histolojik sınıflandırması

NÖROEPİTELYAL DOKU TÜMÖRLERİ

- 1. Astrositik tümörler**
 - a. Diffüz astrositoma
 1. Fibriler astrositoma
 2. Protoplazmik astrositoma
 3. Gemiositik astrositoma
 - b. Anaplastik astrositoma
 - c. Glioblastoma multiforme
 1. Dev hücreli glioblastoma
 2. gliosarkom
 - d. Piloitik astrositoma
 - e. Pleomorfik ksantroastrositom
 - f. Subependimal dev hücreli astrositom
- 2. Oligodendroglial tümörler**
 - a. Oligodendrogliom
 - b. Anaplastik oligodendrogliom
- 3. Mixed gliomalar**
 - a. Oligoastrositom
 - b. Anaplastik oligoastrositom
- 4. Ependimal tümörler**
 - a. Ependimoma
 1. Sellüler
 2. Papiller
 3. Clear cell
 4. tanisitik
 - b. Anaplastik ependimoma
 - c. Miksopapiller ependimoma
 - d. subependimoma
- 5. Koroid plexus tümörleri**
 - a. Koroid pleksus papillomu
 - b. Koroid pleksus karsinomu
- 6. Nöronal ve mixt nöroglial tümörler**
 - a. Gangliositom
 - b. Serebellumun displastik gangliositomu
 - c. Desmoplastik infantil astrositomu

- d. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
 - e. Gangliogliom
 - f. Anaplastik gangliogliom
 - g. Santral nörositom
 - h. Serebellar liponörositom
 - i. Filum terminalenin paragangliomu
- 7. Nöroblastik tümörler**
- a. Olfaktor nöroblastom (estesionöroblastom)
 - b. Olfaktor nöroepitelyom
 - c. Adrenal gland ve sempatik sinir sistemi nöroblastomu
- 8. Pineal parenkimal tümörler**
- a. Pineasitom
 - b. Pineablastom
 - c. Orta derecede diferansiasyon gösteren pineal parenkimal tümör
- 9. Embriyonal tümörler**
- a. Medullaepitelyom
 - b. Ependimoblastom
 - c. Medullablastom
 - 1. Desmoblastik medullablastom
 - 2. Large cell medulloblastom
 - 3. Medullomyoblastom
 - 4. Melanositik medulloblastom
 - d. Supratentoryel primitif nöroektodermal tümörler
 - 1. Nöroblastom
 - 2. ganglionöroblastom
 - e. Atipik teratoid/rabdoid tümör
- 10. Orijini belirsiz glial tümörler**
- a. Astroblastom
 - b. Gliomatosis serebri
 - c. 3. ventrikül koroid gliomu

MENİNGEAL TÛMÖRLER

- 1. Meningotelyal hücre tümörleri**
- a. Meningioma
 - b. Meningotelyal
 - c. Fibröz
 - d. Transisyonal
 - e. Psommatöz
 - f. Anjiyomatöz
 - g. Mikrokistik
 - h. Sekretuar
 - i. Metaplastik
 - j. Lenfoplazmasit zengin
 - k. Clear cell
 - l. Kordoid
 - m. Atipik
 - n. Papiller

- o. Rabdoid
- p. Anaplastik meningiom
- 2. Mezenkimal meningotelyal hücre kökenli olmayan tümörler**
 - a. Lipom
 - b. Anjiolipom
 - c. Hibernom
 - d. Liposarkom
 - e. Soliter fibröz tümör
 - f. Fibrosarkom
 - g. Malign fibröz histiositom
 - h. Leyomyom
 - i. Leyomyosarkom
 - j. Rabdomyom
 - k. Rabdomyosarkom
 - l. Kondrom
 - m. Kondrosarkom
 - n. Osteom
 - o. Osteosarkom
 - p. Osteokondrom
 - q. Hemanjiyom
 - r. Epiteloid hemanjiyoendotelyom
 - s. Hemanjiyoperisitom
 - t. Anjiyosarkom
 - u. Kaposi sarkomu
- 3. Primer melanositik doku**
 - a. Diffüz melanositosis
 - b. Melanositom
 - c. Malign melanom
 - d. Meningeal melanomatosis
- 4. Belirsiz histogenez tümörleri**
 - a. Hemanjiblastom

PERİFERİK SİNİR TÜMÖRLERİ

- 1. Schwannoma**
 - a. Sellüler
 - b. Pleksiform
 - c. melanositik
- 2. Nörofibrom**
 - a. pleksiform
- 3. Perinörom**
 - a. İntranöral perinörom
 - b. Yumuşak doku perinöromu
- 4. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSNT)**
 - a. Epiteloid
 - b. Diverjant mezenkimal ve / veya epiteloid farklılaşma gösteren MPSNT
 - c. Melanotik
 - d. Melanotik psammomatöz

LENFOMALAR VE HEMOPOETİK TÜMÖRLER

- 1. Malign lenfoma**
- 2. Plazmositom**
- 3. Granülositik sarkom**

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

- 1. Germinom**
- 2. Embriyonal karsinom**
- 3. Yolk sac tümör**
- 4. Koriyokarsinom**
- 5. Teratom**
 - a. Matür
 - b. İmmatür
 - c. Malign transformasyon gösteren teratom
- 6. Mixt germ hücreli tümör**

SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ

- 1. Kraniofaringeom**
 - a. Adamantinomatöz
 - b. Papiller
- 2. Granüler hücreli tümör**

EPİDEMİYOLOJİ

Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malignitelerin %2'sini, çocukluk çağı malinitelerinin ise %20'sini oluştururlar.

Santral sinir sistemi tümörleri içinde, ilk 15 yaşındaki primer tümörlerin yaklaşık %40-45'i erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrositer kökenli tümörlerdir.

Santral sinir sistemi tümörleri yaş dağılımı incelendiğinde, çocukluk çağında daha sıklıkla görülmektedir. Yirmi yaşlarından 70 yaşına kadar giderek artan bir sıklık göstererek 70 yaşından sonra tekrar sıklığında azalma saptanır. Hemen tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre hafif bir fazlalık saptanmaktadır.

Histopatolojik tiplerine göre görüme sıklığı incelendiğinde, çocukluk çağı ile erişkinlerde belirgin farklılık gözlenmiştir. Çocukluk çağında astrositoma ve medulloblastomalar diğer tümörlerden daha sık görülürken, erişkin yaş grubunda ise glial tümörler ve meningiomalar belirgin olarak daha sık görülmektedir.

İnsidens çalışmaları, yıllar içinde santral sinir sistemi tümörlerinin sıklığında hafif bir artış olduğunu göstermektedir. Bunun oluşumunda çevresel etkenlerin derecesinin ne

olduğu tartışmalı olmakla beraber bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının tanıyı kolaylaştırması açısından bu durumu açıklayabileceği düşünölmüştür.

Santral sinir sistemi tümörleri yaş cins ve zaman içinde insidens oranlarında değişkenlik göstermekle birlikte popölyasyonlar arasında da farklılık göstermektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin önemli rol oynadığını gösteren kanıtlardan biri teknolojik olarak gelişmiş bir ölke olan Japonya’da, Amerika Birleşik Devletlerinden yaklaşık 3 kat daha az primer beyin tümörü görölmektedir. Tüm Asya’da da SSS tümör sıklığı azdır. Yine aynı ölkede yaşayanlar arasında da beyaz ırkda SSS tümörü sıklığı siyah ırka göre belirgin olarak daha fazla görölmektedir.

Genetik ve ailevi yatkınlık: Ailevi tümör sendromlarında belli herediter ve konjenital hastalıklar artmış bir SSS tümörü sıklığı ile birliktelik gösterir (Nörofibromatoz, Ataksiya Teleanjiektezi, Turcot sendromu gibi). Bazı genetik çalışmalarda meningiomalarda 22. kromozomda, glioblastomalarda ise 9 ve 10’ uncu kromozomlarda kayıp olduğu bildirilmiştir.

Çevresel faktörler: Literatürde çok sayıda çevresel ajanlarla SSS tümörleri sıklığı arasında ilişki kuran yayınlar mevcuttur. Çevresel faktörler içinde en iyi ortaya konulan faktör radyasyondur. Ana rahminde, çocukluk çağında ya da erişkin çağda radyasyona tedavi veya tanısal amaç ile maruz kalma, artmış SSS tümörleri sıklığı ile birliktedir. Yüksek doz radyasyon radyasyona maruz kalan erişkinlerde özellikle meningiom sıklığında artış gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise yüksek doz radyasyon ile Glioblastoma multiforme yapılabilmifitir.

İnfeksiyonlar için kesin olmamakla birlikte tüberküloz ve toksoplazma gondii ile yüksek evre glial tümörler arasında ilişki gösteren az sayıda çalışma mevcuttur.

Sigaranın pasif ya da aktif içiciliği ile SSS tümörlerinde artış gösteren çalışmalar olmakla birlikte, kanıtlanmış bir birliktelik mevcut değildir.

ASTROSİTER TÜMÖRLER

WHO sınıflandırması astrositik tümörleri iki ana gruba ayırır.

- 1) diffüz infiltran astrositer tümörler
- 2) daha iyi sınırlı astrositomların özel varyantları

Birinci grup astrositer tümörler, makroskopik görünenin ötesinde bir diffüz infiltrasyon gösterirler. Belirgin oranda da anaplastik progresyon gösterirler. İkinci grup ise genellikle iyi sınırlıdır ve komşu beyin dokusuna genellikle sınırlı infiltrasyon gösterirler. Genellikle anaplastik progresyona sahip değildirler. Diffüz tipteki astrositomlar artan anaplazi oranına göre sınıflandırılırlar. WHO evreleme sistemine göre; WHO evre II (astrositom), WHO evre III (anaplastik astrositom), WHO evre IV (Glioblastoma multiforme).

PİLOSİTİK ASTROSİTOM (WHO EVRE I)

Bu tümör düşük evre glial tümörlerin sık bir varyantıdır. Tipik olarak çocuk ve genç yaştaki erişkinleri etkiler. Tüm intrakranyal glial tümörler içinde % 4-5 civarında görülür. Çocukluk çağı beyin tümörlerinin ise %15'ini teşkil eder. Serebellar pilositik astrositomlar tipik olarak 9-10 yaşlarda, serebral astrositomlar ise 20'li yaşlarda saptanır. Pilositik astrositomlar orta hat yapılarında yerleşim gösterirler. Serebellum, 3. ventrikül çevresi ve optik yollar tecih bölgelerdir (6,7). Klinik semptomlar diğer glial tümörlerdekenden farklılık göstermezler. Görüntüleme yöntemlerinde iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekilli tümörlerdir. Bilgisayarlı tomografide (BT) hipodens veya izodens nitelikte olup, yoğun kontrast tutumu gösterir. Kistik komponenti olanlarda ise mural nodul yoğun kontrast tutulumu gösterir. Manyetik rezonans (MR) incelemede, tipik olarak iyi sınırlı etraf normal dokuya invazyon göstermeyen, T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlar olarak gözlenirler. MR'da da yoğun kontrast tutulumu izlenir. (8,9,10,11,12,13)

Pilositik astrositomlu hastalarda, total veya subtotal rezeksiyon sonrası beklenen 10 yıllık yaşam süresi % 100'e ulaşmaktadır. Subtotal rezeksiyon sonrası ise beklenen yaşam süresi 10 yıllık % 85'e düşmektedir. Biopsi alınan hastalarda ise 10 yıllık beklenen yaşam süresi ise % 44'dür. Pilositik astrositomlarda malign dejenerasyon beklenmez ve rekürrens olduğunda histolojik tip her zaman aynıdır.

ASTROSİTOM (WHO EVRE II)

Diffüz düşük evre glial tümörler astrositomaların yaklaşık olarak %10-15'ini oluştururlar. Genellikle daha genç yaşları etkilerler ve ortalama etkilenen hastaların yaşları 35 dolayındadır. Hafif bir erkek predominansı mevcuttur. Sıklıkla nöbet, başağrısı ve yavaş ilerleyici nörolojik defisitlerle başvururlar. Semptomlar genellikle yıllar ile ölçülebilen bir periyod içinde gelişir. Karakteristik yerleşim bölgeleri subkortikal ak

madde olup tercihan frontal bölgededir. Bilgisayarlı tomografide karakteristik olarak iyi sınırlı, kontrast tutmayan, izodens veya hipodens, etrafında az miktarda ödem alanı bulunan tümörler olarak izlenirler. Manyetik rezonans incelemede ise T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens, T1 ağırlıklı sekanslarda ise hipointens alanlar olarak görülürler.

Makroskobik morfolojileri tümör tipine göre değişkenlik göstermektedir. Protoplazmik tipte, tümör süperfisyel gri maddede kortikal genişleme alanı olarak gözlenirken, tümör sınırları net olarak izlenemez. Kist oluşumu ise sıktır. Yumuşak ve homojen bir tümördür. Fibriler tümörler ise daha sert lastik kıvamındadır.

Diffuz infiltran astrositer tümörlerde tanımlanan histopatolojik tipler şunlardır.

- 1) fibriler astrositom
- 2) gemisitositik astrositom
- 3) protoplazmik astrositom

Evre II astrositer tümör içinde her 3 hücre tipi de belli oranlar içinde bulunurken, önde gelen hücre tipine göre o tümör sınıflandırılır. Bunların içinde en sık görülen fibriler tümörlerdir. Gemisitositik astrositom evre II astrositer tümörlerin %20'sini oluşturur, sıklık açısından 2. sıradadır. Gemisitositik astrositomların prognozu diğerlerine göre daha kötüdür. Protoplazmik astrositer tümörler ise oldukça nadir olup tüm infiltran astrositomların %1'ini oluşturur. Fibriler astrositomlar değişken miktarda gliofibriler matriks içerirler. Astrositer tümör hücrelerinin sitoplazması perinükleer halka, fuziform veya belirgin elonge sitoplazma içerir. Gemisitositik astrositomlarda ise yuvarlak veya hafif angüle hücreler, eosinofilik sitoplazma ve ekzantrik nükleus mevcuttur. Protoplazmik astrositomlarda zayıf fibriller matriks mevcut olup, hücreler yıldızsal şekillidir. Bu hücre tiplerinin hepsinde hafif düzeyde atipi özellikleri mevcuttur. Hücresel

yapısal değişkenlik derecesi minimal düzeyden belirğine kadar farklılık gösterebilir. Mitoz, endotelyal hiperplazi ve nekroz ise yoktur.

Tüm diffüz infiltran astrositomların anaplastik astrositomaya progresyon riski mevcuttur. Bu oran özellikle fibriler astrositik tümörlerde %80'e kadar çıkmaktadır.

Düşük grad glial tümörlerde prognozun iyi olabileceğine işaret eden faktörler şöyle sıralanabilir: Genç yaş, geniş rezeksiyon uygulanmış olması, yüksek Karnofsky performansı, BT veya MR'da kontrast tutumu, operasyon öncesi semptomların süresinin uzun olması.

Düşük grad glial tümörlerde ortalama yaşam süresi 7,5 yıl kadar olup, beklenen 5 yıllık yaşam süresi % 60 olup, 10 yıllık ise yaşam ise % 40 dır.

GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM) VE ANAPLASTİK ASTROSİTOMA (AA)

(WHO EVRE III ve IV)

Epidemiyoloji:

Glioblastoma multiforme (GBM) erişkin yaş grubundaki en sık primer beyin tümörüdür. Primer beyin tümörlerinin dağılımı büyük oranda yaşla ilintilidir. Glioblastoma ve anaplastik astrositomanın insidensi 14 yaş altında 100,000'de 0,2-0,5 iken, 45 yaş üzerinde ise 100,000'de 4-5'e çıkmaktadır.

Aynı şekilde anaplastik astrositomaların yaş ile yerleşim alanları da değişkenlik göstermektedir. Yirmibeş yaş altında anaplastik astrositomaların 2/3'ü serebellum da iken, 25 yaş üzerinde ise %90 serebral yerleşim gösterirler.

GBM ve AA'nın tüm primer beyin tümörleri içindeki oranı değişik yayınlarda %20'den %50'e kadar değişmektedir. Erişkin yaş grubu ele primer beyin tümörlerinin yarısından fazlasını GBM oluşturur. ABD'de GBM için ortalama yaş 60 dolayında iken, AA veya diğer astrositomalarda ortalama yaş 50 dolayındadır.

GBM primer olarak gelişebilmekle birlikte daha düşük evre glial tümörlerden de progresyon ile gelişebilmektedir. Bu iki tip GBM, primer ve sekonder GBM olarak anılmaktadır. Primer GBM daha yaşlılarda ve daha kısa klinik tablo şikayetlerle karşımıza çıkarken, sekonder GBM, daha gençlerde ve genellikle aylar veya yıllar süren klinik şikayetler ile kliniklere başvururlar.

Yıllar içinde de GBM sıklığı artmıştır. Özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ABD ve Kanada'da yetmişli yıllardan seksenli yılları ortalarına kadar tespit edilen glioblastom olguları yaklaşık 2 kat kadar artış göstermiştir. Bunun nedeninin ise teknolojik gelişmeler ile tespit edilme oranının artması olarak ortaya konmuştur. Yüksek evre glial tümörlerde buna benzer bir artış, son 7 yıl içinde %5'lik bir artış ile Fransa'da tespit edilmiştir.

GBM ve AA erkeklerde kadınlara göre, beyaz ırkda da siyah ırka göre bir miktar daha sıktır.

GBM ve AA genellikle herhangi bir ailevi yatkınlık ya da tanımlanabilir bir çevresel etken olmaksızın sporadik olarak ortaya çıkarlar. Son zamanda yapılan çalışmalarda ortaya atılan hipotezlere göre düşük grad astrositomlardan basamak basamak GBM'e ilerleyiş kromozom 10 ve 17'de yerleşim gösteren supresör genlerin kademeli kayıplarından ileri gelmektedir. Bu kayıplar tümör büyümesini ve heterojenitesini artıran dominant onkojenlerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Gliomalı hastalarda kromozom 10 ve 17'de kayıplar sıklıkla saptanmaktadır. Yine son zamanlarda primer ve sekonder

GBM'lerde genetik profiller de farklılık göstermektedir. Primer GBM'lerde PTEN mutasyon veya delesyonları saptanırken sekonder GBM'lerde ise sıklıkla p 53 mutasyonları gözlenmektedir. Tüm bu bulgular glial tümörlerde bir genetik köken olduğunu göstermektedir.

Glioblastoma multiforme ve Anaplastik astrositomların yerleşim bölgeleri:

GBM ve AA genellikle serebral hemisferlerin derin beyaz maddesinde yerleşirler. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu hemisferlerde geniş dağılım göstermekle birlikte en sık olarak frontal lob ve oksipital lob parietal lob sınırlarında gözlenirler. Genellikle dağınık yerleşim gösterme özellikleri ve derin yerleşimleri nedenleri ile birden fazla fonksiyonel beyin bölgesini işgal ederler ki bu da cerrahilerini zorlaştıran ana etkenlerdendir. Serebral hemisferler dışında da yerleşim gösterebilirler. Örneğin beyin sapı glial tümörlerinin de hemen hemen yarısı yüksek malinite özellikleri gösterirler. Ayrıca GBM'lerin yaklaşık %10'u derin yerleşimli olmayıp, beyaz-gri cevher sınırında yerleşerek serebral metastazları taklit edebilirler.(14,15,16)

Klinik tablo:

GBM ve AA da da diğer intraserebral yer kaplayıcı lezyonlarda olduğu gibi klinik klasik intrakranyal basınç artışı semptomları (baş ağrısı, kusma, bilinç bozuklukları, 3 ve 6. sinir tutulumları) sık görülmektedir. Yüksek evreli astrositer tümörler genellikle ventrikül'e yerleşmediğinden genellikle hidrosefaliye yol açmazlar. Yerleşim bölgesine bağlı olarak nörolojik defisitler meydana gelmektedir. İrritatif etkiye bağlı olarak epileptik bulguların ortaya çıkması frontal ve temporal yerleşimli tümörlerde siktir. Klasik olarak; baş ağrısı, epileptik nöbet ve hemiparezi triadı olguların yarısından

fazlasında saptanır. Klinik hikayede uzun süreli epileptik nöbet ve/veya diğer nörolojik defisit varlığı genellikle daha düşük evre bir astrositer tümörden progresyonu gösterdiği için daha iyi prognozun göstergesidir.

Radyolojik görünüm:

Malign astrositomalar değişken radyografik görünüme sahiptirler. Bilgisayarlı tomografide hipodens veya izodens görülürler. Kontrast tutulumu değişkendir. Santralde nekroz alanını gösteren hipodens bir alan ve etrafında kalın kontrast tutan bir alan gözlenir. Etrafında geniş bir ödem alanı ile çevrilidir.

Manyetik rezonans incelemede ise T1 ağırlıklı kesitlerde karakteristik olarak düşük sinyal intensitesi T2 ağırlıklı kesitlerde ise yüksek sinyal intensitesi gözlenir. Kalsifikasyon, eğer düşük grad bir astrositer tümörden gelişmemişse beklenmedik bir bulgudur. Tümör dokusu derin ak maddededir. Ak madde yolaklarını kullanarak infiltrasyon yapmaya ve sıklıkla korpus kallozumu kullanarak karşı hemisfere yayılım göstermeye yatkınlık gösterir. Uniform veya halkasal tarzda kontrast tutulumu saptanır. GBM'lerin %10'u, AA'ların ise %20-30 kadarında kontrast tutulumu gözlenmeyebilir. Erişkin bir insanda, hemisferik ak maddede tek bir halkasal kontrast tutan lezyon aksi ispatlanıncaya kadar malign astrositer bir tümör olarak ele alınmalıdır.

GBM ve AA olgularında genellikle tümörün kendi çapı kadar da ödem bulunur. GBM'lerde hemoraji gözlenebilir. Cerrahi sonrası gelişen rekürrenslerde kontrast tutan lezyonun radyasyon nekrozundan ayrılması sorunu sık karşılaşılan bir sorundur. MR ve BT bu ayırımıda yetersiz kalabilir. Bu durumda MR spektroskopisi bu ayırımın yapılmasında kolin seviyesinin radyoterapi sonrası artması dolayısı ile kullanılabilir.

Beyin tümörlerinde malignite potansiyeli

Primer beyin tümörlerinde, lezyon lokalizasyonu, herhangi bir histopatolojik özellikten daha önemlidir. Sistemik kanserlerde tipik olan sistemik bulgular, kaşeksi, metastatik yayılımdan ziyade ölüm nedeni genellikle lokal rekürrenstir. Bu nedenlerden dolayı AA ve GBM sistemik kanser bulgularından yoksun olmakla birlikte, gerçek anlamda birer malign beyin tümörleridir.

GBM'nin 3 yıllık yaşam süresi %3, 5 yıllık yaşam süresi ise %0 olabilmekte birlikte, son çalışmalarda 10 yıllık yaşam şansı bildirilmiştir.

Malign astrositolar hemen her zaman rekürrens gösterir. Genellikle de rekürrens, ilk lezyonun lokalizasyon yerinde olur ve ilk görüntüden daha yaygın bir patern gösterir.

Malign astrositoların en sevdiği yayılım metodu, derin ak madde yolaklarının kullanılmasıdır. Özellikle de korpus kallosumu kullanarak bir hemisferden diğerine yayılım gösterir ki bu da klasik "kelebek tarzı gliom" olarak tanımlanır.(14,17,18)

Malign astrositolarında metastatik yayılım alışılmamış bir durum olup olguların %5'inden daha azında görülür. Bu metastatik yayılım için yayılım yolu ise serebrospinal sıvı ileidir. Beyin sapı ve spinal kord sıklıkla metastatik yayılım bölgeleridir.

Ekstranöral metastazlar ise çok alışılmadık bir durum olup malign astrositer tümörlerde %1'den daha az sıklıktadır. Tanımlanan bölgeler ise akciğerler, plevra, lenf nodları, kemik iliği ve karaciğerdir.

TEDAVİ

Cerrahi: Bennett ve Godlee tarafından 1884'de yapılan ilk başarılı beyin tümörü tedavisinden bu yana malign astrositoların tedavisinde cerrahi yöntemler halen ana tedavi modalitesidir. Ana amaç, beynin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğüne mümkün

olduğu kadar sağlayarak, m¼mk¼n olan en fazla beyin t¼m¼r¼ kitlesinin uzaklaştırılmasıdır.

Sterotaktik kraniotomi, intraoperatif elektrofizyolojik haritalama, intraoperatif Manyetik rezonans, son yıllarda ¼zellikle sesli beyin b¼lgelerinde t¼m¼r sınırlarının belirlenmesinde giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Rezeksiyon her y¼nde ¼demli ak madde izleninceye kadar devam edilmelidir.

Malign astrositer t¼m¼rlerde, cerrahi sonrası morbidite ve mortalite oranlarında modern anestezi, mikroşirurjikal tekniklerin gelişimi, pre ve postoperatif steroid kullanımı ile belirgin azalma saptanmıştır. Morbidite oranı %5-10, otuz g¼nl¼k mortalite ise %2-3 civarındadır.

Radyoterapi:

İyonize radyoterapi: serbest radikaller ve elektronlar vasıtası ile DNA heliksinde hasara yol açarak etkisini g¼sterir. DNA'da tek veya çift sarmalde kırıklara yol açar ki bunların bir kısmı endojen yollar ile tamire uğrar. Genel bir kural olarak, oksijenin molek¼ler d¼zeyde d¼ř¼k olması relatif olarak iyonize radyasyona dirence yol açar. Astrositer t¼m¼rlerde ¼zellikle santral b¼lgelerde oksijen basıncı d¼ř¼kl¼đ¼ nedeni ile radyoterapiye direnç s¼z konusudur. Bununla birlikte malign astrositer t¼m¼rlerde cerrahiye eklenen adjuvant radyoterapinin beklenen yaşam s¼resinde yaklaşık 5 aylık bir uzama sağlamaktadır.

Brakiterapi: Son yıllarda, y¼ksek doz radyasyonun etraf dokuyu koruyarak, t¼m¼re sınırlı b¼lgede radyasyon terapisinin uygulandığı bu metoda ilgi belirgin artmıştır. 40-100 radlık g¼nler s¼ren devamlı radyasyon terapisi reoksijenasyona ve dolayısı ile daha çok h¼crede etki yapar. ¼zellikle rek¼rren lezyonlarda uygulanan bu tedavi en etkili radyoterapi şeklidir. Beklenen ortalama yaşam s¼resi 1 yılın ¼zerine çıkmaktadır.

Kemoterapi: Malign astrositer tümörlerde hücrel polimorfizmin çok olması ve ilaçların artan dozlarında nörotoksite ortaya çıkması kemoterapinin etkinliğini sınırlar. BCNU ve CCNU gibi nitrozüre ilaçlar en çok denenilen ancak anlamlı derecede yaşam süresini uzatmayan ilaçlardır.

MENİNGİOMLAR

Araknoid membranın dış tabakasını oluşturan kap hücrelerinden orjin alan meningiomlar ilk kez 1922 yılında Harvey Cushing tarafından adlandırılmıştır (19).

Meningiomlar primer beyin tümörlerinin %15'ini, spinal kord tümörlerinin ise %25'ini oluştururlar (20). Sıklıkla 40 ila 60 yaşlar arasında ve özellikle kadınlarda daha sık görülürler. Multiple meningiomlar tek başlarına görülebildiği gibi neurofibromatozis ile birlikte de görülebilirler. Genç meningiom olgularında nörofibromatozis ile yakın ilişki söz konusudur. Meningiomalarda çocukluk çağı intrakranial tümörlerin %2'sinden azını oluştururlar. Daha sıklıkla intraventricüler ve spinal lokalizasyonlu olup yetişkinlere oranla daha maligndirler. Erkek çocuklarda daha sık görülürler ve kistik komponent oranı daha yüksektir (21).

Meningiomalarda meninkslerin bulunduğu her yerde görülse de parasagittal, falks, konveksite, olfaktör oluk, tuberkulum sella, sfenoid kanat, serebellopontin açısı, klivus, foramen magnum gibi bölgelerde daha sık olarak yerleşirler.

Meningiomalarda kadınlarda daha sık görülmesi, hamilelikte büyüme hızlarının artması ve göğüs kanseri ile birlikte görülebilmeleri hormonlar ile olan ilişkisini düşündürmektedir.(22,23,24,25,26). Meningiomalarda olması muhtemel progesteron ve östrojen reseptörleri önceleri radyoisotop işaretleme yöntemi ile araştırılmış ve son yıllarda steroid hormon reseptörlerine karşı geliştirilen monoklonal antikolar ile

meningioma biopsilerinde gösterilmiştir. Hatta monoklonal antikor kullanılarak tümör hücrelerinde progesteron reseptörlerinin gösterilmesinin tümör karakteri açısından iyi bir prognostik işaret olabileceği bildirilmiştir (27). Bu reseptörlerin gösterilmesi ile meningiomalarda hormon tedavisi olabileceği ile ilgili deneysel çalışmalar halen devam etmektedir. Meningiom etyolojisinde kafa travmasının, radyasyonun, virüslerin ve genetik faktörlerin etkinliği bildirilmiştir (28,29,30,31).

Meningiomların Histolojik Klasifikasyonu

WHO nün 1993 yılında yapmış olduğu SSS tümörlerinin sınıflandırılmasına göre meninks tümörleri iki majör gruba ayrılmıştır. Birinci grupta meningotelyal hücrelerden köken alanlar, ikinci grupta ise mesenşimal nonmeningotelyal hücrelerden köken alanlar bulunmaktadır (4).

Tablo: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) meninks tümörleri klasifikasyonu

I)Meningotelyal Hücrelerin Tümörleri**A)Meningioma**

- 1-Meningotelyal
- 2-Fibröz
- 3-Transisyonel
- 4-Psammamatöz
- 5-Angiomatöz
- 6-Mikrokistik
- 7-Sekrotuar
- 8-Clear cell
- 9-Kordoid
- 10-Limfoplazmasitten zengin olanlar
- 11-Metaplazik

B)Atipik meningioma**C)Papiller menigioma****D)Malign menigioma*****II)Nonmeningotelyal Tümörler*****A)Bening Neoplasmalar**

- 1-Osteokartilaginoz tümörler
- 2-Lipoma
- 3-Fibröz histiositoma
- 4-Diğerleri

B)Malign Neoplasmalar

- 1-Hemanjiomaperisitoma
- 2-Kondrosarkoma
- 3-Malign Fibros Histiositoma
- 4-Rabdomyosarkoma
- 5-Menengial sarkomatozis
- 6-Diğerleri

C)Primer Melanositik Lezyonlar

- 1-Diffüz melanosis
- 2-Melanositoma
- 3-Malign melanoma

D)Histiogenesi belli olmayan tümörler

- 1-Hemanjioblastoma

Bu yeni sınıflandırmada bazı değişiklikler yapılmıştır. Bunların birincisi yeni subtiplerin ilave edilmesidir. İkincisi anjioblastik tipin elimine edilip hemanjioblastoma olarak ilave edimesidir. Üçüncü olarak ta menigiomların biyolojik davranışlarına göre 3 gruba ayrılmalardır. Bunlar bening, atipik ve malign olarak belirtilmişlerdir. Atipik menigiomlar sık mitoz gösterirler, artmış sellülarite taşırlar, nükleus stoplazma oranı yükselmiştir ve nekroz alanları içerirler. Malign menigiomlarda ise belirgin malign

sitoloji mevcut olup mitotik index yükselmiştir ve belirgin nekroz vardır. Derin kortikal beyin invazyonu gösterirler.

Meningiomların Lokalizasyonları ve Klinik Bulguları

Meningiomalar genellikle buldukları lokalizasyonlara göre adlandırılır ve sınıflandırılır. Çeşitli lokalizasyon sınıflandırmaları arasında Yaşargil tarafından 1966 da yapılan sınıflandırma aşağıda sunulmuştur (32). Bu sınıflandırmaya göre meningiomalar 6 ana grupta toplanmıştır.

1-BAZAL MENİNGİOMLAR

A-Orta hat	B-Paramedian	C-Lateral
Olfaktör	Orbital tavan	Dış sfenoid kanat
Tuberkulum sella	İç sfenoid kanat	Sfeno-orbital
Dorsum sella	İntrakavernöz	Sfenotemporal
Klival	Kavum mekel	Sfenofrontal
Foramen magnum	Serebellopontin köşe	Sfenosylvian
		Sfenoosseoz

2-FİSSURAL MENİNGİOMLAR

A-Falsin	B-Tentoryal	C-Falkotentoryal	D-Sylvian
-----------------	--------------------	-------------------------	------------------

3-DORSAL MENİNGİOMLAR

Supratentoryal		İnfratentoryal
A-Parasagital	B-Paramedian	C-Serebellar
Frontal	Frontal	Median
Santral	Santral	Paramedian
Parietal	Parietal	Lateral

Oksipital

Oksipital

Temporal

4-İNTRAVENTRİKÜLER MENİNGİOMLAR

3.ventrikül

lateral ventriküller

4.ventrikül

5-ORBİTAL MENİNGİOMLAR

Foraminal

Kanaliküler

İnfraorbital

6-KALVARİAL MENİNGİOMLAR

Olfaktör Meningiolar: Olfaktör meningiolar kribriform plate ve çevresindeki krista galli çevresindeki araknoid cap hücrelerinden gelişirler. Tek veya iki taraflı oluşabilirler. Hemisferler yönünde büyüyerek tek veya iki yanlı olfaktör sinirlerin basısına neden olurlar. İleri safhalarda epidural planda büyüyerek ethmoid ve sfenoid sinüsler içine invazyon gösterirler. Olgularda baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, hafıza ve görme kayıpları, koku alma bozuklukları ve epilepsi sık görülen bulgulardır (19,33,34).

Tüberkülem Sella Meningioları: Tüberkülem sella meningioları tüberkülem sella, limbus sfenoidalis, kiazmatik sulcus ve planum sfenoidaleden köken alır. En önemli gelişme yolları optik sinirler ve kiazmadır. Optik sinirlerin yukarı ve yana yer değiştirmelerine neden olurlar. Tümör arkaya ve yukarı yönde büyüyerek anterior serebral arterleri ve anterior komminikan arter kompleksini basıya uğratar. Büyük hacimlere ulaştığında hipotalamusu basıya uğratabilir ve 3. ventrikülün yukarı doğru yer değiştirmesine neden olabilir. Klinik olarak bu tümörler genellikle asimetric görme

kaybına neden olurlar. Tek taraflı optik atrofi saptanan bir bulgudur.Görmede sorun cerrahi girişim için endikasyondur.

Sfenoid Kanat Meningiomları: Cushing ve Eisenhard sfenoid kanat menengiomaslarını iç veya klinoidal, orta veya alar, dış veya pterional olmak üzere 3 e ayırmışlardır (19). Klinoidal menengiomaslar anterior klinoid çıkıntı ve küçük sfenoid kanat çevresinden köken alırlar. Tümör büyürken optik sinir ve internal karotid arter ve dallarını basıya uğratar. Optik atrofiye sıklıkla rastlanır.Bazı olgularda karşı tarafta papil ödemi (Foster Kennedy Sendromu) görülür (19,35). Tümörün büyüklüğüne ve yayılımına göre mental değişiklikler, hemiparezi, anosmi, epileptik ataklar görülebilir. Sfenoid dış kanat menengiomasları dışa doğru yayılma eğilimi gösterirler, temporal squamayı erode ederek subgaleal kitle görüntüsü verebilirler. Aşağıya büyüyerek pterigopalatin çukura yayılabilirler.

Kavernöz Sinüs Meningiomasları: Kavernöz sinüs menengiomasları kavernöz sinüsü istila edebileceği gibi primer olarak sinüs içinden başlayıp dışarı yayılabilirler. Klinik bulgular kavernöz sinüste yer alan 3,4,6 ve 5.kranial sinirin 1. ve 2. dallarına aittir.Bütün olgularda BT, MRG serebral angiografi uygulanmalıdır.

Foramen Magnum Meningiomasları: Foramen magnum menengiomasları ikiye ayrılırlar. Kraniospinal olanlar klivusun 1/3 alt kısmında bulunan basal groove den orjin alıp medullanın anterior ve anterolateralinde yer alıp foramen magna doğru uzanırlar. Spinokranial olanlar ise üst servikal bölgeden başlayıp spinal kordun posterior ve posterolateralinde yer alıp yukarı doğru yönelip serebellomedüller sisterna içine uzanırlar. Tek taraflı ve özellikle öksürme ve zorlanma ile ortaya çıkan boyun ağrısı, Lhermitte fenomeni, XI. Kranial sinir tutuluşuna bağlı soğuk disestezi, bir kolda başlayıp diğer ekstremitelere yayılan ilerleyici motor ve sensoryel defisitler, ellerin intrinsik kaslarında

görülen atrofi en sık görülen bulgulardır. Alt kranial sinir felçleri, Horner sendromu, solunum güçlükleri, sfinkter bozuklukları, nistagmus daha az görülen bulgulardır (36,37).

Serebellopontin Köşe Meningiomları: Petröz kemiğin dorsal kısmından köken alan bu tümörler yerleşim yerine göre ikiye ayrılırlar. Anteromedial köşe meningiomları internal akustik meanın anteromedialinden köken alırlar. Posterolateral köşe meningiomları ise meanın posterolateralinden orjin alırlar. Bu tümörler porus akustikus, juguler foramen ve hypoglossal foramene yayılım gösterirler. Serebellar hemisferlerin ve ponsun basısına ve yer değiştirmesine neden olurlar. İşitme kaybı, tinnitus, baş ağrısı, baş dönmesi, serebellar bulgular, trigeminal nevralji, uzun trakt bulguları ve KİBAS sık rastlanan semptomlardır.

Petroklival Meningiomlar: Petroklival meningiomlar klivusun 2/3 üst kısmı ile 5.kranial sinirin medialindeki petröz kemik bölgesinden köken alarak beyin sapının ve basiler arter kompleksinin karşı tarafa itilmesine sebep olurlar. Klival meningiomlar ise klivusun 2/3 üst kısmından ve orta hattan köken alarak beyin sapı ve basiler arter kompleksinin posteriora yer değiştirmesine neden olurlar. Olguların %70 inde baş ağrısı ve ataksi görülmektedir. Olguların 2/3 nde 5.ve 8. kranial sinir tutulumu, 1/2 sinde 7.kranial sinir tutulumu, 1/3 ünde alt kranial sinirlerin tutulumu gözlenir.

Falks Meningiomları: Falks meningiomları orjin aldıkları bölgeye göre anterior,middle ve posterior olarak diye adlandırılırlar.Anterior falks meningiomları falksın krista galli ile koronal suture arasında kalan kısmından, middle falks meningiomları koronal suture ile lambdoid suture arasından, posterior falks meningiomları lambdoid suture ile torkular herofili arasındaki falks kısmından köken alır. Baş ağrısı,görme kaybı, kişilik değişiklikleri, konvülzyonlar, görme halüsinasyonları, homonim hemianopsi görülebilir

Parasagittal Meningiomlar: Bu tümörler sagittal sinüsü, çevre konveksite durasını ve falksı infiltre eden meningiomlardır. Falks meningiomlarında olduğu gibi bu tümörlerde anterior, middle ve posterior lokalizasyonlarda olabilirler. Yine semptom ve bulgular da falks meningiomlarında olduğu gibidir.

Konveksite Meningiomları: Kafa kaidesi durası ile ilişkisi olmayan ve dural venöz sinüsleri istila etmeyen meningiomlardır. Klinik bulgular olarak baş ağrısı, mental bozukluklar, görme bozuklukları ve epilepsi görülmektedir.

Tentorial Meningiomlar: Medial, lateral ve falkotentorial olarak 3'e ayrılırlar. Tentoryumun üstüne veya altına doğru büyüme gösterirler. Olguların büyük çoğunluğunda tümör infratentoryal olarak büyüyerek baş ağrısı ve ataksi gelişimine neden olur.

Intraventriküler Meningiomlar: Tela koroidedan veya koroid pleksustan köken alırlar. %80 i lateral ventrikülde, %15 i 3.ventrikülde, %5 i ise 4. ventrikülde yer alır.Lateral ventrikülde yer alanların büyük kısmı trigon bölgesinde bulunur. Trigon bölgesinde yer alan meningiomlarda baş ağrısı, kusma, konuşma bozuklukları, homonim hemianopsi görülür. 3. ventrikül meningiomlarında papil ödem, kusma, hipotalamik bozukluklar, 4. ventrikül meningiomlarında ise obstrüktif hidrosefali bulguları ön plandadır.

Orbital Meningiomlar: Primer ve sekonder olarak ayrılırlar. Sekonder tümörler orbita çevresindeki dural yapılardan köken alıp orbita içine doğru büyüyen, primer tümörler ise optik sinir kılıfından köken alıp orbitanın herhangi bir yerinde bulunan tümörlerdir..Görme kaybı en belirgin semptomdur. Bunun dışında proptozis, optik disk değişikliği, görme alanı defektleri görülebilir.

Kalvaryal Meningiomlar: Kalvaryumdan köken alan nadir tümörlerdir. İntradural bölümleri yoktur. Skalpta, temporal kemikte, juguler foramende, orbitada, paranasal sinüslerde bulunabilir. Çocukluk çağında ve yaşlılarda daha sıklıkla görülürler

Meningiomlarda Tanı

Direkt Kafa Grafisi: Direkt kafa grafisinde 3 ana değişiklik gözlenir. Hiperostoz, kalvaryum vasküler gölgelerinde artış ve tümör kalsifikasyonu. Bu bulguların hepsi birarada görülebileceği gibi hiçbir patolojik bulgu görülmemesi de olağandır.

Angiografi: Cerrahi yaklaşımı planlamak, büyük dural sinüslerin açıklığını anlamak ve mümkünse preoperatif embolizasyon yapmak için kullanılır.

-Genellikle eksternal karotid arter sisteminin meningial dallarında olmak üzere genişlemiş ve kıvrımları artmış besleyici damarlar görülür.

-Afferent arterlerin besleyici ana trunktan daha kalın olması gibi anormal dallanmalar olabilir.

-Besleyici arterlerin hilusta veya meningiomun oturduğu durada 'sun burst' görünümü oluşturması,

-Tümörün içine giren küçük arterlerde tribüşon görünümü

-Geç venöz fazda uzamış homojen boyanma gözlenir.

Bilgisayarlı Tomografi: Kontrastsız BT görünümü genellikle yuvarlak, düzgün ve keskin kenarlı ekstraksiyal lezyon olup isodens veya hiperdenstir. Küçük hipodens intratümoral kistler tümörün merkez veya periferinde görülebilir. Tümörün bütünüyle kalsifiye olması veya meningiomun içinde kalsifiye komponent bulunması mümkündür. BT de genellikle geniş bir dural kaide görülür. Nadir olarak dural kaidesi olmayan meningiom bildirilmiştir (38).

Büyük tümörlerde belirgin kitle etkisi görülür. Bu etki kısmen perilezyonel ödeme bağlıdır. Serebral korteksle isodens olan bazı küçük meningiomlar kontrastsız BT kesitlerinde görülmeyebilirler. Meningiomlar IV kontrast sonrası büyük ölçüde kontrast madde tutarlar. Heterojen boyanma nedenleri arasında tümör içi nekroz, kist oluşumu veya kanama alanları sayılabilir.

Magnetik Rezonans: Bugün için meningiomların tanısında en gelişmiş yöntemdir. T1 ağırlıklı kontrastsız görüntülerinde meningiomların %60-90 ı izointens iken, %10-30 u hipointensirler. T2 ağırlıklı görüntülerde %30-40 oranında artmış signal intensitesi izlenirken %50 si izointensir. Ayrıca T2 ağırlıklı görüntülerde olguların %80-90 nında heterojenik bir görünüm vardır. Bu tümör vaskülaritesine, kistik ve kalsifiye yapılara ve de bilinmeyen faktörlere bağlanmaktadır. Kontrast madde verildikten sonra meningiomların büyük kısmı kontrast maddeyi tutar ve homojen olarak boyanmış görünürler. Spesifik olmayan fakat karakteristik olan dural kuyruk görünümü MRG ile belirlenir. MR venografi ana sinüsler ve geniş kortikal venler hakkında birçok bilgi verir. T2 ağırlıklı görüntüler ile histolojik subtipler arasında ilişkinin olduğuna dair yayınlar bulunmakta ise de yapılan tahminler yanıltıcı olabilmektedir. Meningiom olgularında peritümöral ödem sık görülmektedir. Bunda tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, vaskülaritesi, tümör hücrelerinin sekretuar aktivitesi, venöz kompresyon gibi faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. MRG de ödem T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens olarak görülürken, en iyisi T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak görülmektedir (39,40,41,42)

Meningiomlarda Tedavi

Meningiomların primer tedavisi cerrahidir.Cerrahinin boyutu rekürrens oranını etkileyen en önemli parametredir.

Radyoterapinin tedavideki yeri tartışmalıdır.Wara ve arkadaşları subtotal rezeksiyon uygulanan olgularda radyoterapi alanlarda rekürrens %29 olduğunu buna karşın almayanlarda ise bu oran %74 gibi yüksek olduğunu belirtmektedirler (43). Chan ve arkadaşları ise malign meningiomlarda radyoterapi alanlarda ortalama yaşam sürelerini 5 yıl verirken almayanlarda bu sürenin 7 ay gibi kısa bir süre olduğunu bildirmektedir (44). Genel olarak inoperabl tümörler, malignite gösterenler, rekürren ve rezidü tümörler ile çok vasküler tümörlerde radyoterapi endikasyonu konulmaktadır (44,45).

Meningiomlarda sterotaktik radyoterapide kullanılmaktadır. Bu amaçla gamma knife veya linear akseleratörler devreye sokulmuşlardır. Operasyon sonrası nüks veya rezidü gösteren olgular ile genel durumları operasyona elverişli olmayan olgular gamma knife tedavisi için adaydırlar. Linac ve fraksiyone sterotaktik radyoterapi uygulanan hastalarda iyi neticeler alındığına dair yayınlar bulunmaktadır (46,47).

Meningiomların tedavisinde kemoterapik ajan olarak kullanılmakta olan ilaçlarda bulunmaktadır.Bunlardan tamoxifen ve mifepriston çeşitli gruplarca denenmiş ilaçlardır. Literatürde malign meningiomlarda interferon alfa2b tedavisinden sonra stabilizasyon sağlandığı bildirilmektedir (48).

ESER ELEMENTLER

Birçok element sabit olarak canlı dokularda meydana gelir. Önceleri bu elementlerin küçük miktarlarını duyarlı olarak ölçemeyen araştırmacılar bunları eser miktarda oluşan elementler şeklinde tanımlamışlardır. Sonraları teknolojik gelişimle birlikte bu elementlerin büyük doğrulukla saptanabilmesine rağmen eser element terimi, kısa oluşu, tarihsel yaklaşımı ve hayvanlarla çalışan pek çok araştırmacı tarafından kabul edilebilir içerikte olması nedeniyle popüler kullanımda aynı isimde bırakılmıştır.

Eser elementler hayatın devamı, büyüme ve üreme bakımından gerekli fonksiyonları yerine getirirler. Bu elementlerin yeteri kadar alınmayışı , hücresel yapıyı ve fizyolojik fonksiyonları bozabildiği gibi sık sık hastalığa da neden olabilir.

Underwood eser elementleri önemli derecede gerekli olanlar, gereklilikleri tartışılabilenler ve gereksiz olanlar olarak 3 gruba ayırmıştır (49). Cotsias'a göre bir elementin gerekli olarak düşünülebilmesi için; söz konusu element tüm organizmaların sağlıklı dokularında bulunmalı, konsantrasyonu rölatif olarak sabit kalmalı, eksikliğinde farklı türlerde benzer yapısal ve fizyolojik anormallikler oluşturduktan sonra elementin verilmesiyle bu anormallikler önlenmeli veya tedavi edilebilmelidir (50). Bu gereksinimleri yerine getiren elementler Cr, Co, Cu, Zn, Fe, Mn, Mo, Ni, Se, Si, Sn, I, Ar, Ba, B, Br ve Sr dur. Önceden bilinen yaklaşık 30 element, yüksek derecede değişken konsantrasyonlarda organizmada bulunmaktadır. Bunlar ilgi dereceleri ve kendi değişik düzeylerine bağlı olarak ortamdan elde edilirler. Bu grubun içine rölatif olarak düşük konsantrasyonlarda toksik olan Hg, Pb, Cd, Ar gibi elementler de alınmıştır. Bununla beraber birkaç eser elementin organizmaya girmesiyle toksik hale geldiği kabul

edilmiştir. Underwood a göre her element doza ve alıcının elemente bağlı olarak beslenme durumuna göre bir etki spektrumu gösterir. Artan miktarlar bir platoya kadar artan biyolojik cevaplara neden olur. Belli miktarlardan fazla alınan eser elementler farmakolojik olarak etki yapabilirler ve şayet çok miktarda alınmaya devam edilirse bunların etkileri toksik hale gelir.

Eser Elementlerin Fonksiyonları: Eser elementler biyolojik aktivatör veya inhibitör sistemleri etkileyerek, protein ve diğer elementlerle birlikte bağlanma bölgeleri için yarışarak, membran geçirgenliğini etkileyerek veya diğer mekanizmalar yoluyla biyolojik sistemlerde rol oynamaktadır (51).

Metaller doğada sık sık tamamlayıcı rol oynamaktadır. Harper enzim sistemleri ile metal fonksiyonları arasındaki ilişkiyi (a) katalizlerin içine direkt giriş, (b) enzim etkileri üstüne bir metal-substrat kompleksi şeklinde substrat ile kombinasyon, (c) enzim-metal-substrat kompleksinde, substratlarla bağlanan bir metal enzim şekli, (d) bir reaksiyon ürünüyle metalin birleşmesi sonucu dengenin değişmesi, (e) dördüncül yapıların (proteinin özel şekli) devamı şeklinde tanımlamıştır (52).

Eser Metal Metabolizmasının Genel Özellikleri: Bütün metallerin absorpsiyonu, ince bağırsağa ait bağırsak mukozasında regüle edilmiştir. Boşaltım, tamamen bağırsak yoluyla gerçekleşir. Safra bazı metallerin boşaltımları için önemli bir yoldur. Plazmada bütün metaller protein ile bağlanmıştır. Bazen de albumin ve transferrinde olduğu gibi spesifik proteinlerin düzenlemesiyle bağlanmışlardır. Bağlanmamış metal kalıntılarının oranı düşük olup, bu oran her metal için değişmektedir.

ÇİNKO

Canlılarda hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de ihtiyaç vardır.Çinko, organizma için esansiyel bir elementtir.Optimal sağlık için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik bir eser elementtir (53).Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır.Önemli proteinlerin yapısına girer.Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar.Intraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur.Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar.Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir.Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogeneziste de görevleri vardır (53,54).

Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir, %70'i dışkı ile atılır.İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır.Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir (55).

Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, pretermlik ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir (55).

Diyetle alım azlığı, luminal (intestinal), mukozal ve sistemik faktörler çinko eksikliğinin ekzojen nedenleridir (53). Bazı besinler, vitaminler ve mineraller çinko emilimini etkileyerek çinko eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltırken; proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır (55).

Çinko eksikliğinde, büyüme-gelişme geriliği, hipogonadizm, hepatosplenomegali, parakeratoz, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, bozulmuş nörofizyolojik performans ve koku-tat duyusu bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkar (55).

Son yıllarda çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metallothioneinler, ZNT4, ZIP gen ailesi ve Zinc finger proteindir (53,56).

Metallothioneinler (MT'ler): Sisteinden zengin, düşük molekül ağırlıklı, metal bağlayıcı proteinlerdir. Kadmiyum, civa, çinko gibi ağır metaller, oksidatif stres, IL-1, interferon, iyonize radyasyon, hormonlar (glukokortikoidler), organik çözücüler (etanol, hekzan) ve antikanser ajanlar gibi uyarılarla ekspresyonları artar (56,57). Radyasyon, lipid peroksidasyonu, antikanser ajanların neden olduğu oksidatif stres ve hiperoksi durumları gibi değişik formlardaki oksidatif hasara karşı dokuları korurlar. MT-1, MT-2, MT-3 ve MT-4 olmak üzere dört metallothionein vardır. MT-I ve MT-II hemen hemen her dokuda eksprese olurlar. Potansiyel homeostatik mekanizmalarının kataliz, depolama, detoksifikasyon ve immün sistemin regülasyonu olduğu düşünülmektedir. MT-III nöron proliferasyonunu inhibe eden ve sadece beyinde eksprese olan bir izoformdur. Ancak nonspesifik olarak tüm hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. MT-IV

çok katlı yassı epitelin diferansiyasyonunu indükleyen bir proteindir. Spesifik olarak dil ve deri gibi epitelyal hücrelerde eksprese olur (56,57).

Metallotiyoneinlere bağlı haldeki çinko; kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntraselüler metal homeostazı sağlar, oksidatif strese korur, apoptozisi önler. Çinko konsantrasyonu metallotiyonein indüksiyonu ile artar (56). Çinko eksikliğinde ortaya çıkan klinik durumlar ve genlerle ilişkisi:

A.DNA SENTEZİ: DNA sentezi için hücre siklusunun G1 II. fazında çinkoya gereksinim vardır. DNA sentezinde rolü olan bazı enzimlerin sentezi için çinko gerekmektedir. DNA sentezi için önemli fonksiyonları olan iki enzim; DNA polimeraz ve Timidin kinaz'dır. DNA polimeraz aktivitesi için çinko esansiyeldir. Çinko eksikliği gösteren rat embriyolarında DNA polimeraz aktivitesi kontrollere göre düşük bulunmuştur. Timidin kinaz ise DNA sentez yolunda bir DNA prekürsörü olarak görev yapar. Çinko eksikliği gösteren ratlarda timidin kinaz aktivitesinin azaldığı ve ancak çinko verildikten sonra düzeldiği görülmüştür (53). Diyetle ilgili çinko eksikliğinin DNA sentezini bozarak gelişme geriliğine neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Defektif DNA sentezinin, maternal çinko eksikliğinde görülen konjenital malformasyonlardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (53).

B.RNA SENTEZİ: RNA polimeraz, intrinsek çinko varlığında RNA içindeki dört ribonükleozid topluluğunu katalize eder. Çinko eksikliği hücrelerin total RNA içeriğini değiştirmez fakat mRNA sentezinin kompozisyonunu değiştirir.

C.APOPTOZİS: Bir dokunun büyüklüğü hücre çoğalması ve ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Birçok hücre kendi ölümünü programlanmış hücre ölümü veya apoptozis denilen genetik bir işlemle kontrol eder. Çinko fazlalığının apoptozisi inhibe ettiği, çinko eksikliğinin ise stimüle ettiği gözlenmiştir

Okside olarak inaktive olan P53 tümör süpresör geni'nin oksidasyonunu engeller. Apoptozisin geç fazında görevli olup DNA'nın nükleozomlara bölünmesinden sorumlu olan Ca-Mg bağımlı endonükleazı inhibe eder (58).

D.ÇİNKO VE ANTIOKSİDAN SİSTEMİK ETKİLER: Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

1. Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.

2. Serbest radikallerden koruyan, sülfidriden zengin proteinler olan metallothioneinlerin sentezini indükler.

Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallothioneinlerin yapısında yer alır

DEMİR

Demir (Fe) vücuttaki eser elementler içerisinde en bol olanıdır. Normal yetişkin bir insanda total olarak 4-5gr Fe hesaplanmıştır . Vücudun organları arasında karaciğer ve dalak genellikle, böbrek, kalp, iskelet kasları, pankreas ve beyindekinden daha yüksek Fe miktarına sahiptirler. Türler arasındaki Fe miktarı değişimi küçüktür. Fakat türler içinde Fe miktarındaki bireysel değişim karaciğer, böbrek ve dalakta çok yüksek olabilir. Bu değişim diğer organ ve dokularda çok daha azdır. İnsan karaciğerinde Fe miktarındaki aşırı yükselmelerin (total olarak 10 gr kadar) kronik enfeksiyon ve habis tümör olgularına neden olabileceği bildirilmiştir (59).

Genel olarak insanda en çok rastlanılan eksiklik demir eksikliğidir. Kemik iliği fonksiyon bozuklukları Fe eksikliğinde çok yaygındır ve Fe alınmasından sonrada bir miktar devam eder. Eritrosit üretimi görünür biçimde azalır ve buna bağlı oksijen transportunun bozulması nedeniyle birçok bozulmuş hücre meydana gelir.

Fe kanda eritrositlerde hemoglobin şeklinde, plazmada transferrin şeklinde yaklaşık 1/1000 oranında meydana gelir. Vücudun rezerv veya depo demiri daha ziyade nonheme bileşikler olan hemosiderin ve ferritin şeklinde bulunur.

İnsan vücudunun içerdiği Fe miktarının bağırsak absorpsiyonu ile kontrol edildiği görüşü McCance ve Widowson tarafından ortaya atılmıştır (60). İdrar, ter, deri ve defekasyon yoluyla kaybedilen Fe, aynı miktarda Fe in bağırsak mukozasından absorblanması ile dengelenmektedir.

Fe hemoglobin yapımı sayesinde dokulara oksijen transportunda önemli rol oynar. Myoglobin yapısında bulunarak iskelet sistemindeki çizgili kasların ve kalbin çalışması için oksijen taşır. Enerji üretimi ve protein metabolizmasına etkili enzimler olan katalaz ve peroksidaz için Fe önemli bir kofaktör olan Fe karnitine olan etkisi ile yağ asitlerinin metabolizmasında da etkilidir. RNA ya kuvvetli şekilde bağlanan Fe in, purin ve pirimidin bazlarına veya her ikisine kovalent bağlar boyunca zincirlenerek RNA molekülünün figürasyonunda rol oynadığı belirtilmekte olup protein senteziyle fonksiyonel bir bağlantı durumunda olduğu ve genetik genetik informasyonun taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

KADMIYUM

Kadmiyum (Cd) a yönelen biyolojik ilgi Cd la kaplanan yemek tabakları, konserveler ve bir takım aletlerin kontaminasyonunun sonucunda ortaya çıkmış, daha sonra endüstriyel tehlike olarak dikkatler Cd un toksik özellikleri üzerinde toplanmıştır.

Cu-Cd alaşımı ile çalışan işçiler tarafından bu alaşımın dumanının solunması, kronik Cd zehirlenmesi problemini gündeme getirmiştir. Cd karaciğer ve dalakta biriktikten sonra tüm vücuda yayılır. Cd a maruz kalmayan bireylerde konsantrasyonlar 10-100 kat daha azdır. Dokulardaki yüksek Cd konsantrasyonları yavaş bir azalma göstererek uzun yıllar kalır.

Sağlıklı yetişkin insanların tüm dokularındaki Cd düzeyleri incelenmiş olup böbrek ve karaciğer dışındakilerdeki düzeyler değişken ve düşüktür. Farklı coğrafik bölgelerde insan dokularındaki Cd düzeyleri fark edilebilir bir şekilde değişirken, yaşın ilerlemesi de vücuttaki Cd artışıyla doğru orantılıdır.

Cd ve Zn nun atomik yapı ve kimyasal davranışları arasında benzerlik olup her ikisi de canlı organizmadaki bazı fonksiyonları sağlar. Cd un dikkati çeken birikimi ve özel makromoleküllerle spesifik birlikteliği, onun biyolojik bir rolü olduğuna işarettir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroşirurji servislerinde 2004 Mayıs- 2005 Mayıs tarihleri arasında opere edilerek patolojik tanısı glioblastoma multiforme ve benign menenjiom olan 20 şer hastanın dahil edildiği toplam 40 hasta ile gerçekleştirildi. Operasyonda tümör dokusundan alınan biopsi örnekleri steril plastik enjektör içerisine alındı.

Deneyde kullanılacak olan plastik ve cam tüm malzemeler kullanılmadan önce 6 M (molar) HNO₃ (% 65) solusyonunda iki gün süreyle bekletildi. Solusyondan çıkarılan malzemeler altı kez de-iyonize sudan geçirildi ve etüvde kurutuldu. Deneyde kullanılmak üzere kilitli plastik poşetlerde muhafaza edildi. Beyin dokuları deney yapılana kadar -20 °C'lik buzdolabında hava almayacak şekilde plastik kaplarda tutuldu. Deney yapılmadan önce çözülmesi için +4 °C'lik buzdolabına konuldu.

Doku Materyalinin Sıvı Faza Geçirilmesi : +4 santigrad derecede çözülen materyal daha sonra hassas terazide tartılarak 1 gr doku teflon tüpe koyuldu. Üzerine 4 ml konsantre (% 65'lik) HNO₃ eklendi ve tüplerin kapakları kapatıldı. Teflon tüpler asit bombasında 150 °C'de iki saat tutuldu. Sıvı hale gelen materyal de-iyonize suyla 5 ila 10 ml'ye tamamlandı ve buzdolabına kaldırıldı. Tüm bu işlemler şeffaf plastik eldiven kullanılarak yapıldı.

Ölçüm: AA 680 SHİMADZU marka atomik absorpsiyon spektrofotometresinde yapıldı. Her element için üçer kez ölçüm alınıp bu ölçümlerin ortalaması hesaplanarak Zn, Fe ve Cd elementlerinin dokulardaki konsantrasyonları mg/kg biriminden verildi

İstatistiksel Analizler: SPSS for Windows 12.0 kullanılarak yapıldı. Numerik değişkenler için Paired Samples T Test, diğer değişkenler için Independent Samples Students T Test kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 40 olgunun 26 (%65) sı erkek, 14 (%35) ü kadın olup, patoloji sonucu glioblastoma olan olguların 17 si erkek, 3 ü kadın; meningiom olan olguların 9 u kadın, 11 i erkek idi (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların cinsiyete göre dağılımı

Cins	Gbm	meningiom	toplam (%)
Erkek	17	9	26 (%65)
Kadın	3	11	14 (%35)

Çalışmaya dahil

edilen toplam 40 olguda ortalama yaş 50,45 ($\pm 12,45$) olup hastaların yaşı 20 ila 76 arasında değişmektedir. Patoloji sonucu glioblastom olan 20 olgunun ortalama yaşı 48,85 ($\pm 14,6$) (20-72 arasında), meningiom olan 20 olgunun ortalama yaşı 52,05 ($\pm 9,97$) (36-76 arasında) idi (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların ortalama yaş değerleri

Olgu	N	Ortalama yaş	Std. Deviasyon
Tüm olgular	40	50,45	12,45
Glioblastoma	20	48,85	14,60
Menengioma	20	52,05	9,97

Olgular

lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde 3 olgu temporal, 6 olgu parietal, 7 olgu frontal, 5 olgu parietoksipital, 7 olgu temporoparietal, 3 olgu parietotemporal, 7 olgu frontoparietal, 1 olgu frontotemporal ve 1 olgu oksipital yerleşimli idi (Tablo3).

Tablo 3. Olguların lokalizasyonlarına göre dağılımı

Lokalizasyon	(n)	(%)
Temporal	3	7,5
Parietal	6	15,0
Frontal	7	17,5
Parietoksipital	5	12,5
Temporoparietal	7	17,5
Parietotemporal	3	7,5
Frontoparietal	7	17,5
Frontotemporal	1	2,5
Oksipital	1	2,5

Tüm olgulardaki ortalama Zn düzeyi 24,28 ($\pm 10,71$), ortalama Fe düzeyi 54,58 ($\pm 26,26$), ortalama Cd düzeyi 0,06 ($\pm 0,08$) olarak ölçüldü (Tablo 4).

Glioblastomalı olgularda ortalama Zn düzeyi 20,40 ($\pm 10,03$), ortalama Fe düzeyi 48,84 ($\pm 25,96$), ortalama Cd düzeyi 0,05 ($\pm 0,04$) idi (Tablo 5). Meningiomalı olgulardaki ortalama Zn düzeyi 28,16 ($\pm 10,16$), ortalama Fe düzeyi 60,33 ($\pm 25,93$), ortalama Cd düzeyi 0,08 ($\pm 0,11$) olarak ölçüldü (Tablo 6).

Tablo 4. Tüm olgulardaki eser element düzeyleri

(mgr/kg)	En az	En çok	Ortalama	Std. Deviasyon
Çinko	4,5	49,1	24,28	10,71
Demir	14,7	138,4	54,58	26,26
Kadmiyum	,010	,530	,067	,084

Tablo 5. Glioblastomalı olgulardaki eser element düzeyleri

(mgr/kg)	En az	En çok	Ortalama	Std. Deviasyon
Çinko	8,6	49,1	20,40	10,03
Demir	14,7	138,4	48,84	25,96
Kadmiyum	,010	,140	,05	,04

Tablo 6. Meningiomalı olgulardaki eser element düzeyleri

(mgr/kg)	En az	En çok	Ortalama	Std. Deviasyon
Çinko	4,5	45,4	28,16	10,16
Demir	20,3	104,8	60,33	25,93
Kadmiyum	,010	,53	,08	,11

Glioblastomalı ve meningiomalı olgularda ölçülen Fe, Zn ve Cd düzeyleri karşılaştırıldı.

Çinko: meningiomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen çinko düzeyi glioblastomalı hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,02$)

Demir: meningiomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen demir düzeyi glioblastomalı hastalarda ölçülen demir düzeylerinden bir miktar yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p= 0,17$)

Kadmiyum: meningiomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen kadmiyum düzeyi gliblastomalı hastalarda ölçülen kadmiyum düzeylerinden bir miktar yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= 0,35) (Tablo 7).

Tablo 7. Glioblastomalı ve meningiomalı olgulardaki eser element düzeylerinin karşılaştırılması

(mgr/kg)	Patoloji	N	Ortalama	Std. Deviation	p.değeri(*)
	Gbm	20	20,40	10,03	
	Meningiom	20	28,16	10,16	0,02
	Gbm	20	48,84	25,96	
	Meningiom	20	60,33	25,93	0,17
	Gbm	20	,05	,04	
	Meningiom	20	,08	,11	0,35

9 erkek, 11 kadın toplam 20 meningiom olgusundaki Fe,Zn ve Cd düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi incelendiğinde iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8). Glioblastomalı 3 kadın ve 17 erkek olguda ise, eser element düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi açısından kadın olgu sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel çalışma yapılamadı.

Tablo 8. Meningiomalı olgularda eser element düzeylerinin cinsiyetle ilişkisi

(mgr/kg)	Cins	N	Ortalama	Std. Deviation	p.değeri(*)
Çinko	Erkek	9	25,92	11,75	
	Kadın	11	30,00	8,80	0,38
Demir	Erkek	9	57,95	25,35	
	Kadın	11	62,27	27,46	0,72
Kadmiyum	Erkek	9	,09	,16	
	Kadın	11	,06	,04	0,57

Olgulardaki Fe,Zn ve Cd düzeylerinin yaş ile ilişkisi incelendi.

Zn: Hastaların yaşı arttıkça patolojik piyeslerdeki çinko düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak biçimde düşüş saptandı. (p=0.001)

Fe: Yaş ile patolojik piyeslerdeki Fe düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (p=0.38)

Cd: Hastaların yaşı arttıkça patolojik piyeslerdeki Cd düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak biçimde artış saptandı. (p=0.001)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Eser elementler biyolojik aktivatör veya inhibitör sistemleri etkileyerek, protein ve diğer elementlerle birlikte bağlanma bölgeleri için yarışarak, membran geçirgenliğini etkileyerek veya diğer mekanizmalar yoluyla biyolojik sistemlerde rol oynarlar (51).

Çinko, demir, selenyum, iyod, manganez, bakır, selenyum, molibden, krom ve kobalt hayvan ve insanlar için esansiyel elementlerdir (61). Arsenik, nikel ve silikon gibi diğer eser elementler hayvanlar için gereklidir. Nöral fonksiyonların devamı için elementlerin beyinde nöral doku içine taşınması kan- beyin bariyer sistemi tarafından regüle edilmektedir. Çinko ve demir gibi elementlerin beyin nöral dokusuna geçişi olduğu halde kadmiyumun beyin nöral dokusuna geçişi beyin bariyer sistemleri tarafından bloke edilmektedir (62,63,64).

İnsan malign tümörleri kalıtsal anomalilerin veya çevresel faktörlerin sonucu olarak gelişir. Epidemiyolojik incelemeler ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bazı metallerin ve bunların bileşimlerinin karsinojenik etkili olabileceği gösterilmiştir.(65,66,67,68)

Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar.Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

1.Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.

2.Serbest radikallerden koruyan, sülfidriden zengin proteinler olan metallothioneinlerin sentezini indükler.

Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallothioneinlerin (MT) yapısında yer alır

Ektodermal orjinli tümörlerde MT ekspresyonu kötü prognoza işaret eder.İnsan oral yassı hücreli karsinomunda MT'nin normalden fazla eksprese olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (69).

İnsan prostat bezi glandüler epitelyal hücreleri, vücutta çinkoyu en iyi depolama fonksiyonu olan hücrelerdir.Bu depolanma prolaktin ve testosteron tarafından regüle edilir.Yapılan genetik çalışmalar prostat kanseri malign hücrelerinin hızlı çinko alımını, plazma membranlarında taşıdıkları bir ZIP taşıyıcı protein ailesi tarafından sağladıklarını göstermiştir (70).

Çinko antionkogenik ve apoptotik bir gen olan P53'ün okside olarak inaktive olmasını engeller (11). MT-I ve II tek başlarına veya diğer faktörlerle birlikte bir büyüme inhibitörü olarak görev yaparlar.Eksprese olamamaları halinde tümör gelişimi hızlanacaktır (71).

İnsan mesane kanserinde yüksek evre ve nonpapiller gelişim gösteren tümörlerde MT ekspresyonunun belirgin olarak artmış olduğu saptanmış ve prognostik bir değişken olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (72).

Hücre çekirdeği içinde çinko, nükleik asit polimeraz için önemli bir kofaktördür. Nükleik asit polimeraz hücre büyümesinde rolü bulunan yüksek mitotik aktivitede etkili bir enzimdir. Hayvan deneylerinde çinkodan yoksun diyet ile tümör büyümesinin önlenildiği gösterilmiştir (73,74).

Hücre proliferasyonunun göstergesi olarak çinko tutulumu önemlidir (64,75). Autoradyografi kullanılarak radyoaktif çinko uygulanan radlarda beyindeki tümör dokusunda tespit edilen radyoaktif çinko miktarının sağlıklı beyin bölgelerinde saptanandan yaklaşık 10 kat fazla olduğu gösterilmiştir (76).

Yoshida ve arkadaşlarının yaptığı glial tümör, metastatik tümör ve meningiomlarda tümör dokusunda çinko ve bakır düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada; metastatik kanser ve gliomalarda ölçülen çinko düzeylerini meningiomlarda ölçülen çinko düzeylerine oranla anlamlı biçimde yüksek tespit etmişlerdir (77).

Bizim çalışmamızda ise meningiomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen çinko düzeyi glioblastomalı hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi.

Demir vücuttaki eser elementleri içinde vücutta en fazla bulunanıdır. RNA ya kuvvetli şekilde bağlanan Fe in, purin ve pirimidin bazlarına veya her ikisine kovalent bağlar boyunca zincirlenerek RNA molekülünün figürasyonunda rol oynadığı belirtilmekte olup protein senteziyle fonksiyonel bir bağlantı durumunda olduğu ve genetik genetik informasyonun taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir .

Literatürde benign ve malign beyin tümörlü olgularda tümör dokusundaki demir düzeylerinin ölçümüne yönelik bir çalışma bulunmamakla birlikte, radyoaktif demir uygulaması sonrasında tümör dokusundaki radyoaktif demir tutulumunun pozitron emisyon tomografisinde gösterilmesine yönelik bir çalışmada meningiomlu tümör dokusunun glioblastomalı tümör dokusuna kıyasla daha fazla radyoaktif demir tuttuğu gösterilmiştir (78).

Bizim çalışmamızda da yukardaki çalışmayla uyumlu olarak meningiomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen demir düzeyi glioblastomalı hastalarda ölçülen

demir düzeylerinden bir miktar yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Kadmiyum doğada başta çinko olmak üzere çeşitli mineral filizlerinde bulunan ve endüstride yoğun kullanımı olan bir metaldir. Kadmiyuma maruziyet başlıca oral ve inhalasyon yolu ile olup, sigara önemli bir kadmiyum kaynağıdır. Yaşın ilerlemesi de vücuttaki Cd artışıyla doğru orantılıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kadmiyum, kurşun, selenyum, krom, civa, nikel gibi insan diyetlerinde sıkça bulunan metallerin karsinogenik ve mutajenik olabileceği bildirilmiştir (79).

Msteo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadmiyum, nikel ve civaya maruziyetin katalaz enzim sisteminde ve antioksidan mekanizmalarda değişikliğe yol açarak kolon kanseri gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir (80).

İntrakraniyal benign ve malign tümörlü olguların tümör dokularındaki kadmiyum düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada iki grup arasında tümör dokusundaki kadmiyum düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (68).

Benign ve malign beyin tümörlü olguların beyin omurilik sıvılarındaki kadmiyum düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında kadmiyum düzeyleri açısından anlamlı bulgu tespit edilmemiştir (81).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak meningeomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen kadmiyum düzeyleri glioblastomalı hastalarda ölçülen kadmiyum düzeylerinden bir miktar yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine literatürle uyumlu olarak hastaların yaşları arttıkça patolojik piyeslerdeki kadmiyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak biçimde artış saptandı.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre meningiomlu tümör dokusunda ölçülen çinko düzeyinin önceki çalışmalar ile uyumlu olmaması alınan doku örneklerinin tümör dokusunun farklı bölgelerinden (border line, nekrotik alan, kapsül etc..) alınmış olabileceğini düşündürmekle beraber bu konuda daha selektif doku örnekleme yapılmasının daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilmesini sağlayacağı öngörülmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda ölçümünü yaptığımız glioblastomalı ve meningiomlu tümör dokusunda eser element düzeylerinin ölçülmesi, literatürde bu konuda yeterli düzeyde çalışma yapılmamış olması nedeniyle, anlamlı sonuçlar ortaya koyma açısından yeterli görülmemektedir. Ortaya çıkan sonuçların yorumu için daha çok sayıda ve iyi randomize edilmiş araştırmalara gereksinim vardır. Çalışmamızın bu konudaki araştırmalar için veri olabileceğini ve katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma santral sinir sisteminin benign ve malign tümörlerinden alınan doku örneklerinde demir, çinko ve kadmiyum düzeylerinin ölçülmesi suretiyle benign ve malign beyin tümörlerinde söz konusu elementlerin karşılaştırılması ve anlamlı bir farklılık ya da benzerliğin olup olmadığının araştırılması amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL ve METHOD: Bu çalışma, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroşirurji servislerinde 2004 Mayıs- 2005 Mayıs tarihleri arasında opere edilerek patolojik tanısı glioblastoma multiforme ve benign menenjiom olarak tespit edilen 20 şer hastanın dahil edildiği toplam 40 hasta ile gerçekleştirildi. Eser element ölçümleri AA 680 SHİMADZU marka atomik absorpsiyon spektrofotometresinde yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS for Windows 12.0 kullanılarak yapıldı. Numerik değişkenler için Paired Samples T Test, diğer değişkenler için Independent Samples Students T Test kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Glioblastomalı ve benign menenjiomalı olgularda ölçülen Fe, Zn ve Cd düzeyleri karşılaştırıldığında; menenjiomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen çinko düzeyi glioblastomalı hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.02$). Menenjiomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen demir düzeyi glioblastomalı hastalarda ölçülen demir düzeylerinden bir miktar yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,17$). Menenjiomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen kadmiyum düzeyi glioblastomalı hastalarda ölçülen kadmiyum düzeylerinden bir miktar yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

($p= 0,35$). Hastaların yaşı arttıkça patolojik piyeslerdeki Cd düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak biçimde artış saptandı. ($p=0.001$)

SONUÇ: Çalışmamızda ölçümünü yaptığımız glioblastomalı ve bening meningiomlu olgularda tümör dokusunda eser element düzeylerinin ölçülmesi, literatürde bu konuda yeterli düzeyde çalışma yapılmamış olması nedeniyle, anlamlı sonuçlar ortaya koyma açısından yeterli görülmemektedir. Ortaya çıkan sonuçların yorumu için daha çok sayıda ve iyi randomize edilmiş araştırmalara gereksinim vardır. Çalışmamızın bu konudaki araştırmalar için veri olabileceğini ve katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1.** Bailey P, Cushing H. A Classification of Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis. Philadelphia: JB Lippincott; pp 146-167.
- 2.** Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ. A simplified classification of gliomas. Proc staff meetings, Mayo Clinic 1949 24: 71-74.
- 3.** Ringertz N Grading of gliomas. Acta Pathol Microbiol Scand. 1950;27(1):51-64.
- 4.** Kliehues P, Burger PC, Scheithauer BW. WHO International Histological Classification of Tumors. In: Histological typing of tumours of the central Nervous System. 2nd edn. New York: Springer-Verlag 1993.
- 5.** Kliehues P, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of the Nervous System. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, 2000.
- 6.** Garcia DM, Fulling KH: Junenile pilocytic astrocytoma of the cerebrum in adults. A distinctive neoplasm with favorable progmosis. J Neurosurg 63:382-386, 1985
- 7.** Katsetos CD, Krishna L: Lobar pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres: I. Diagnosis and Neurology. Clin Neuropath. 13(6): 295-305, 1994
- 8.** Brant-Zawadski M, Davis PL, Crooks LE, et al: NMR demonstration of cerebral abnuormalities: Comparison with CT. AJNR 4: 117-124, 1983
- 9.** Brant-Zawadski M, Badami JP, Mills CM, et al: Primary intracranial tumor imaging: A comparison of magnetic resonance and CT. Radiology 150: 435-440, 1984
- 10.** Byrne TN: Imaging of gliomas. Semin Oncol. 21(2): 162-171, 1994
- 11.** Bradley W.G, Waluch V, Yadley R.A. et al: Comparison of CT and MR in 400 patients with suspected disease of the brain and cervical spinal cord. Radiology 152: 695-702: 1984
- 12.** Dean BL, Drayer BP, Bird RC, et al: Gliomas : A classification with MR imaging. Radiology 174: 411-415, 1990.
- 13.** Laster DW, Ball MR, Moody DM, et al: Result of nuclear magnetic rezonance with cerebral glioma. Comparison with computed tomography. Surg Neurol 22:113-122, 1984

14. Burger P.C, Vogel F: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 56: 1106-1111, 1985
15. Burger PC, Green SB: Patient age, histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 59: 1617-1625, 1987
16. Davis L, Martin J, Goldstein SL, et al: A study of 211 patients with verified glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 6: 33-44
17. Berens ME, Rutka JT, Rosenblum ML: Brain tumor epidemiology, growth and invasion. *Neurosurg. Clin. North Am.* 1: 1-18, 1990
18. Giangaspero F. and Burger P.C: Correlations between cytologic composition and biologic behavior in the glioblastoma multiforme. A postmortem study of 50 cases. *Cancer* 52: 2320-2333, 1983
19. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas: Their classification, Regional Behaviour, Life History, and surgical End Results. Springfield, 11. Charles C Thomas, 1938
20. Rubinstein LJ, Tumors of the Central Nervous System, Atlas of the Tumor Pathology, fasc 6 2d. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1972
21. Kepes JJ. Meningiomas; Biology, Pathology and Differential Diagnosis. New York: Mason, 1982
22. Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of the tumors of the nervous system, fifth edition, Baltimore: William and Wilkins: 452-453, 1989.
23. Bickerstaff ER, Small JM, Guest IA: The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 21: 89-91, 1958.
24. Michelson JJ, new PFJ: Brain tumor and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 32: 305-307, 1969
25. Miller RE: Breast cancer and meningioma. *J Surg Oncol* 31: 182-183, 1986.
26. Shoenberg BS, Christie BW, Whisnant JP: Nervous system neoplasm and primary malignancies of other sites. The unique association between meningiomas and breast cancer. *Neurology* 25: 705-712, 1975
27. Hsu DW, Efron JT, Hedley – Whyte ET: Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: Prognostic consideration. *J Neurosurg* 86: 113-120, 1997.

28. Cervoni L, Celli P, Maraglino C. Intracranial meningioma at the site of a previous cranial fracture: case report and review of the literature. *Ital Neurol Sci* 17(1); 79-81, 1996.
29. Stein ME, Druemea K, Guilbord JN, Kuten A: case report : late aggressive meningioma following prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Radiol* 68(814). 1123-1125, 1995.
30. Kleinschmidt-DeMasters BK, Lilliehei KO: Radiation induced meningioma with a 63 year latency period. case report. *J Neurosurg* 82(3): 487-488, 1995.
31. Desai R, Bruce J: Meningiomas of the cranial base. *J Neuro Oncol* 20: 255-279, 1994
32. Yaşargil MG: *Microneurosurgery of CNS Tumors*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 134-185, 1966.
33. Ojemann RG. Olfactory groove meningiomas. Al Mefty (ed) *Meningiomas*. New York: Raven Press, 383-393; 1991.
34. Solero CL, Giomini S, Morello G. Suprasellar and olfactory meningioma; report on a series of 153 personal cases. *Acta Neurochir (Wien)* 67: 181-194, 1983.
35. Uihlein A, Weyand RD. Meningiomas of anterior clinoid process as a cause of unilateral loss of vision: surgical consideration. *Arch Ophthalmol* 49:261-270, 1953.
36. Dodge HW, Love JG, Gottlieb CM. Benign tumors at the foramen magnum. Surgical consideration. *J Neurosurg* 13: 603-617, 1996.
37. Ysuoaka S, Okazaki H, Daube JR. Foramen magnum tumors: analysis of 57 cases of benign extramedullary tumors. *J Neurosurg* 49: 828-838, 1978.
38. Chidambaram B, Balasubramanian V: Meningioma without dural attachment in a child. *Child Nervous Syst* 13(11-12): 639-641, 1997.
39. Altınörs N, Baybek M. Temel Nöroşirürşi II Ankara :213-236 içinde, 1998.
40. Lawrens E, Dixon M. *Meningiomas Imaging*. Neurosurgery. Volüm 1 İkinci baskı McGraw Hill: 855-872 içinde, 1996.
41. Demonte F, Al-Mefty O. *Tumors of Skull, Meninges and Cranial Nerves*. Principles of Neurosurgery. İkinci baskı. Philadelphia. Lippincott-Raven 445-468 içinde, 1999.
42. Çallı C, Sezer H, Demirtaş E, Oktar N. Meningiomlarda MRG bulgularının histolojik alt türler ile ilişkisinin araştırılması. *Ege Tıp Dergisi* 40: 121-125, 2001

43. Wara WM, Sheline GE, Newman H, et al. Radiation therapy of meningiomas. *Am J Roentgenol Rad Ther Nuclear Med*: 453-458, 1975
44. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality and quality of the following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg* 60: 52-60, 1984
45. Solon MJ, Kramer S. The role of radiation therapy in the management of intracranial meningiomas. *Int J Oncology Biol Phys* 11: 675-677, 1985
46. Engenharg R, Kimmig BN, Hover KH. Stereotactic single dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 19: 1021-1026, 1990
47. Gademann G, Schlegel W, Debus J, et al. Fractionated stereotactically guided radiotherapy of head and neck tumors: a report on the use of a new system in 195 cases. *Radiother Oncol* 29: 205-213, 1993
48. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, et al. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2b. *Neurosurg* 40: 271-275, 1997
49. Underwood E.J. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, 3rd ed. Academic Press, New York, N.Y, 1971
50. Cotzias . Importance of Trace Substances in Environmental Health as Exemplified by Manganese, In Proc. 1st. Ann. Conf. Trace Substances Environmental Health. D.D. Hemphill, Ed. University of Missouri, Columbia p5, 1967
51. Cavallo F, Gerber M, Marubini E, et al. Zinc and copper in breast cancer, a joint study in northern Italy and Southern France. *Cancer* 67: 738-745, 1991
52. Harper. *Review of Physiological Chemistry*, 14th ed. Lange Med. Publ. Los Altos Calif. p145, 1973
53. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. *Ankara Talasemi Derneği Yayınları*, 2. Baskı, 1-23, 2002
54. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J of Dermatol* 4:606-11, 2002
55. Saner G. Mikroelementler (Çinko). Neyzi O, Ertuğrul T, *Pediyatri: Cilt 1*, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 174-75, 2002

56. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Min K. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology. *Tohoku J Exp Med* 196:1-7, 2002
57. Sato M, Kondoh M. Recent Studies on Metallothionein: Protection Against Toxicity of Heavy Metals and Oxygen Free Radicals. *Tohoku J. Exp. Med* 96:9-22, 2002
58. Favier A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis? In: Ph. Collery, P. Brätter, V. Negretti de Bräter, L. Khassanova, J.C. Etienne, John Libbey eds. *Metal Ions in Biology and Medicine*. Vol 5, Paris: Eurotext :164-167, 1998
59. Gross H.M, Sandberg M., Holly M: *Am. Jour Med. Sci* 204:201, 1942
60. Mc Cance R.A, Widdowson E.M: Absorption and excretion of iron. *Lancet* ii, 680, 1937; *J Physiol. (London)* 94:438, 1938
61. Prohaska J.R. Functions of trace elements in brain metabolism. *Physiol. Rev* 67: 858-901, 1987
62. Takeda A, Takefuta S, Ijiro H. et al.: Cd transport in rat brain. *Brain Res. Bull* 49: 453-457, 1999
63. Takeda A, Nishibaba D, Takefuta S. Cadmium toxicity in synaptic neurotransmission in the brain. *Brain Res* 894: 336-339, 2001
64. Takeda A. Analysis of brain function and prevention of brain diseases: the action of trace metals. *J Healty Sci* 50(5):429-442, 2004
65. Waalkes M.P, Coogan T.P, Barter R.A.: Toxicological principles of metal carcinogenesis with special emphasis on cadmium. *Crit. Rev Toxicol.* 22:175-201, 1992
66. Duffus J.H.: Epidemiology and the identification of metals as human carcinogens. *Sci. Prog.* 79: 311-326, 1996
67. Hayes R.B.: The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes and Control* 8: 371-385, 1997
68. Al Salah I, Shinvari N.: Levels of cadmium, lead and mercury in human brain tumors. *Bio. Trace Elem. Res* 79: 197-204, 2001
69. Cardoso SV, Barbosa HM, Candellori IM, et al. Prognostic impact of metallothionein on oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 441(2):174-78, 2002.

70. Costello LC, Liu Y, Zou J, et al. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *J Biol Chem* 274(25):17499-504, 1999
71. Jacob ST, Majumder S, Ghoshal K. Suppression of metallothionein-I/II expression and its probable molecular mechanisms. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 5:827-830, 2002
72. Saga Y, Hashimoto H, Yachiku S, et al. Immunohistochemical expression of metallothionein in human bladder cancer: correlation with histopathological parameters and patient survival. *J Urol* 168(5):2227-31, 2002.
73. Dewis W, Pories W: Inhibition of spectrum of animal tumors by dietary zinc deficiency. *J Nat. Cancer Inst.* 48:375-381, 1972
74. Fenton M, Burke J.: Subcellular zinc distribution in livers and tumors of plasmocytoma-bearing mice. *Nutrition Research* 5: 1383-1391, 1985
75. Takeda A, Goto K, Okada S. Zinc depletion suppresses tumor growth in mice. *Biol. Trace Elem. Res.* 59: 23-30, 1997
76. Tamano H, Enomoto S, Liu B. Tumor accumulation of radioactive trace elements: a multitracer study. *Biomed. Res. Trace Elements* 12: 96-101, 2001
77. Yoshida D, Ikeda Y, Nakazawa S. Quantitative analysis of copper, zinc and copper/zinc ratio in selected human brain tumors. *Journal of Neurooncology* 16: 109-115, 1993
78. Roelcke U, Leenders KL, Von Ammon K et al. Brain tumor uptake measured with positron emission tomography and ⁵²Fe citrate. *J Neurooncology* 29(2): 157-165, 1996
79. Meplan C, Verhaeg M, Richard J. Metal ions as regulators of the conformation and function of the tumor suppressor protein p53: implications for carcinogenesis. *Proc. Nutr. Soc.* 58: 565-571, 1999
80. Msteo M, Martin B, Santos M et al. Catalase activity in erythrocytes from colon and gastric cancer patients. Influence of nickel, lead, mercury and cadmium. *Biol. Trace Elem. Res.* 57: 79-90, 1997
81. El Yazıcı A, Al- Saleh I, Al- Mefty O. Concentrations of Ag, Al, Au, Cd, Cu, Pb, Sb and Se in CSF of patients with cerebral neoplasms. *Clin. Chem.* 30/8: 1358-1360, 1984